

Міністерство охорони здоров'я України  
Львівський державний медичний університет

На правах рукопису

**ТИМОЧКО**  
**Орест Броніславович**

УДК 612.32:615.327

**ДИНАМІКА МОТОРНО-ЕВАКУАТОРНОЇ  
І СЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЙ ШЛУНКА  
ТА ВМІСТУ В КРОВІ  
РЕГУЛЯТОРНИХ ПОЛІПЕПТИДІВ  
ПРИ ВЖИВАННІ ВОДИ "НАФТУСЯ"**  
*(експериментальне дослідження)*

14.03.03. - нормальна фізіологія

Автореферат дисертації  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Львів - 1997



00737792 (Z)

AB 39.578

Робота виконана у Львівському державному медичному університеті МОЗ та інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Наукові керівники: академік АН Вищої школи України,

заслужений діяч науки і техніки України,

доктор медичних наук, професор

ПАНАСЮК Євген Миколайович;

кандидат медичних наук,

старший науковий співробітник

ПОПОВИЧ Ігор Львович.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор

ШОСТАКОВСЬКА Ірина Василівна;

доктор медичних наук, професор

ГАНИЧ Оксана Миколаївна.

Провідна установа: НДІ фізіології Київського університету

ім. Тараса Шевченка.

Захист відбудеться “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 1997 року

о \_\_\_\_\_ год. на засіданні спеціалізованої Вченої Ради К-04.19.01 у

Львівському державному медичному університеті (290010, м. Львів, вул. Пекарська, 69)

З дисертацією можна ознайомитися в науковій бібліотеці Львівського державного медичного університету (290010, м. Львів, вул. Січових стрільців, 6)

Автореферат розісланий “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 1997 року

Вчений секретар

спеціалізованої Вченої Ради

доктор біологічних наук

МОРОЗ О.М.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**А к т у а л ь н і с т ь.** За традицією, що склалася на курорті Трускавець, найпильніша увага експериментаторів і клініцистів, котрі досліджують бальнеоактивність його головного лікувального чинника - води "Нафтуса", була і залишається привертнутою до дії останньої на сечовидільну та гепатобіліарну системи. Такий стан речей пояснюють профілем курорту (монографії та дисертації: М.А. Дудченко, 1956, 1960; И.С. Смиян, 1962, 1967; Н.Ф. Голосай, 1972; Б.А. Хохлов, 1975; Г.И. Стеценко, 1975; О.І. Соболев, 1976; Б.Е. Есипенко, 1981; Курорт Трускавець, 1978, 1980, 1987; И.С. Флюнт, 1991; С.В. Карпинец, 1992; В.П. Балановський, 1993; А.И. Алексеев и др., 1994; О.І. Алексеев та ін., 1995; Г.І. Стеценко., І.В. Лоїк, 1995, 1996; А.Я. Бульба, 1996). Водночас шлунку в цьому плані присвячені лічені роботи (статті: Ю.А. Петровский и соавторы, 1954; А.Н. Соколовский, Л.К. Байкалов, 1965; И.Т. Шимонко, 1966; Г.И. Стеценко и соавторы, 1984; В.В. Ключник и соавторы, 1987; В.И. Людвов и соавторы, 1991, 1994; дисертації: Е.М. Шевела, 1965; И.Л. Попович, 1987; В.П. Перченко, 1993). Тим не менше, шлунок заслуговує на значно більшу увагу через три обставини. По-перше, як орган, котрий перший вступає в контакт із вжитою водою, від результатів якого залежить характер впливу останньої на роботу печінки, підшлункової залози (Т.И. Кипиани, 1974) і нирок (Н.Н. Пронина, 1971; А.Н. Бакурадзе, 1982-1986). По-друге, як орган, функції котрого часто порушені у осіб з профільною для курорту Трускавець патологією. Так, при хронічному холециститі і гепатиті секреторна функція порушена у 56-73 %, моторно-евакуаторна - у 27-82 % хворих (А.М. Ногаллер, 1966; Е.И. Самсон, Н.К. Мигован, 1966; Л.К. Байкалов и соавторы, 1971); при дифузних захворюваннях нирок функціональні порушення шлунка виявляються у 1/3 - 1/2 хворих (А.Я. Губергриц, 1977). По-третє, позаяк вода "Нафтуса" призначається в більшості випадків за 1-1,5 год. до їжі, важливо знати про характер змін основних функцій шлунку протягом цього досить тривалого періоду, особливо в аспекті нерідко виникаючого синдрому ацидизму, котрий зв'язують з активацією кислотоутворення і моторики (А.Н. Соколовский, Л.К. Байкалов, 1965; А.И. Альперин, М.М. Карпин, 1971; Курорт Трускавець, 1987; В.П. Перченко, 1993).

Серед перелічених експериментальних і клінічних робіт, що присвячені шлунку, більшість стосується впливу одноразового вживання води "Нафтуса" на секреторну функцію, і лише 4 - моторно-евакуаторну. Попри безсумнівну цінність отриманих авторами результатів, слід відмінити їх неоднозначність і суперечливість, що можна пояснити фрагментарністю досліджень, неадекватністю застосованих методик, неврахуванням вихідного функціонального стану шлунку, а також дози і якості самої води "Нафтуса". Серйозним недоліком слід вважати дослідження різних функцій шлунка окремо, без їх взаємозв'язку, опосередкованого нервовою і гастро-ентеро-панкреатичною ендокринною системами.

Виходячи з викладеного ми поставили перед собою м е т у: вивчити в умовах експерименту вплив води "Нафтуса" на основні функції шлунку і ви-

яснити механізм такого впливу. Для досягнення вказаної мети слід було вирішити наступні завдання:

1. Прослідкувати за динамікою функціонального стану шлунку і регулюючої його гастро-ентеро-панкреатичної ендокринної системи за умов введення нативної води "Нафтуса" під час різних фаз його періодичної діяльності.

2. Оцінити роль окремих чинників води в її ефектах шляхом застосування різних доз нативної і денатурованої "Нафтусі" і розчинів, моделюючих ці чинники.

3. Вияснити значення пілоричного та дуоденального механізмів впливу води "Нафтуса" на базальну і стимульовану секрецію шляхом роздільного їх задіяння, а також врахування тривалості перебування води в шлунку.

**Наукова новизна.** Вперше вивчено вплив води "Нафтуса" на моторно-евакуаторну функцію шлунку і оцінено роль в цьому впливі окремих чинників води. Вперше досліджено динаміку біоелектричних корелятив моторно-евакуаторної і секреторної функцій шлунку. Вперше показано визначальне значення фази періодичної діяльності шлунку, під час котрої здійснюється введення води, для характеру і вираженості моторних, секреторних та пептидінкреторних реакцій на неї.

**Теоретичне значення.** Уточнено та поглиблено існуючі положення про динаміку активності та реактивності гастрин-інкреторного та кислото-секреторного апарату шлунку в процесі його періодичної діяльності. Мінеральні води та водно-сольові розчини класифіковано як підпорогові подразники шлункової секреції, виходячи із значної залежності їх дії від фази періодичної діяльності, під час котрої здійснюється їх надходження в шлунок.

**Практичне значення.** Розвинена існуюча концепція про якісні зміни фізіологічної активності нативної води "Нафтуса" при її денатурації внаслідок інтенсивної термічної обробки чи зберігання з доступом повітря. Показано, що гальмівна дія нативної "Нафтусі" на стимульовану секрецію здійснюється, всупереч класичним уявленням, також зі сторони слизової шлунку, а не тільки дванадцятипалої кишки, і за умови введення її за 10 хв. до стимулятора.

## **Основні положення, які виносяться на захист.**

1. Нативна вода "Нафтуса", застосована у великій дозі (15 мл/кг), прийнятій в експериментальній бальнеології, і введена в шлунок собаки під час фази I його періодичної діяльності, стимулює вивільнення в кров гастрину, що супроводжується активацією моторно-евакуаторної та кислото-секреторної функцій. При введенні води під час фази III моторика шлунку на короткий час гальмується, евакуація проходить повільно, гастриновий та кислото-секреторний апарати активуються лише в незначній мірі.

2. Аналогічну дію на кислотоутворення чинять водно-сольові розчини, моделюючі макроіонний склад "Нафтусі", чи її гіпотонічність (0,01 М NaCl), а також ізотонічний (0,15 М) розчин NaCl, що свідчить про зумовленість кислотостимулюючого ефекту механічним чинником (розтягненням шлунку об'ємом води), тобто його неспецифічний характер.

3. Застосування нативної води "Нафтуса" в малій дозі (3 мл/кг), прийнятій в клінічній бальнеології, викликає при введенні під час фази I вивільнення в кров як гастрину, так і гастронів - інсуліну, глюкагону та соматостатину, що супроводжується активацією моторики шлунку без зміни інтрагастрального рН. При введенні під час фази III регулярні скорочення шлунку короткочасно гальмуються, високий рівень сироваткового гастрину знижується, а інтрагастральний рН підвищується.

4. Вода "Нафтуса", денатурована шляхом інтенсивної термічної обробки, при введенні під час фази I стимулює вивільнення лише гастрину, що супроводжується більш інтенсивною активацією моторики і значним зниженням інтрагастрального рН. При введенні такої води під час фази III зниження високого рівня гастрину виражене менше, кислотосекторна реакція має місце, але виражена значно слабше. Під час фази I штучний сольовий аналог "Нафтусі" активує вивільнення гастрину в незначній мірі, що поєднується із слабкою кислотною відповіддю і незначною активацією моторики. Модельні водно-сольові розчини і дистильована вода, введені під час фази I, викликають незначне зниження рН, а під час фази III - зовсім неактивні. Це свідчить про наявність специфічної дії нативної "Нафтусі" на шлунок і інверсію цієї дії внаслідок денатурації води.

5. Попереднє введення нативної "Нафтусі" відчутно гальмує секрецію, стимульовану гістаміном або пентагастрином, тоді як денатурована вода чинить протилежну дію. Гальмівна дія запускається зі сторони як шлунку, так і 12-палої кишки.

**А п р о б а ц і я р о б о т и.** Основні положення дисертації викладені і обговорені на науково-практичних конференціях: "Експериментальна та клінічна фізіологія" (Львів, жовтень 1995 р.), "Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах" (Трускавець, лютий 1996 р.), "Медична реабілітація потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи" (Трускавець, травень 1996 р.), розширеному засіданні лабораторії експериментальної бальнеології інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН (Трускавець, січень 1996 р.), засіданнях кафедри нормальної фізіології Львівського державного медичного університету (квітень і грудень 1996 р.).

**П у б л і к а ц і ї.** По темі дисертації опубліковано 7 робіт.

**О б ъ е м т а с т р у к т у р а р о б о т и.** Дисертація викладена на 178 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 28 таблицями і 31 малюнком. Робота складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, 3 глав з викладом результатів власних досліджень, їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, в котрому приведено 297 джерел.

Дисертація виконана згідно теми, затвердженій Вченою Радою Львівського державного медичного університету.

**Д е к л а р а ц і я о с о б и с т о г о в н е с к у.** Особистий внесок автора полягає в участі у плануванні теми, патентному пошуку, освоєнні методик, проведенні експериментів, статистичній обробці результатів дослідження та їх інтерпретації. Радіоімунний аналіз вмісту в крові регуляторних поліпептидів проведений разом з І.А. Бутусовою.

## ЗМІСТ РОБОТИ

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконане у формі хронічних експериментів на 24 здорових беспородних собаках обох статей масою 12-33 кг, з них 19 залишалися інтактними, а у 5 була накладена фістула дна шлунку за Басовим. Кожна тварина бралася в експеримент після 18-20 - годинного голодування при вільному доступі до питної води, як правило, 1-2 рази на тиждень.

Об'єктами дослідження були основні функції шлунку - моторно-евакуаторна і кислото-секреторна, а також регуляторні поліпептиди гастро-ентеро-панкреатичної ендокринної системи (ГЕПЕС). Досліджувані показники реєструвалися, як правило, синхронно, що досягалося завдяки застосуванню комплексних установок: інфузійно-перфузійно-аспіраційної (ІПАУЛ), сконструйованої і виготовленої інженером лабораторії П.В. Лахіним, та "Гастрокомбайн", зібраної нами із серійних приладів.

Основним компонентом установки Лахіна є двоканальний зонд, через один канал котрого в шлунок вливається рідина під тиском, а через другий канал - зразу ж відсмоктується завдяки розрідженню повітря, створюваному електродвигуном. Установка захищена авторським свідоцтвом як винахід. Застосування ІПАУЛ дає змогу оцінити динаміку евакуації з шлунку влигтої рідини шляхом періодичної аспірації його вмісту, а також кислотоутворення в шлунку шляхом вимірювання рН аспірату чи перфузату та його об'єму.

"Гастрокомбайн" включає такі прилади. 1. Електрогастрограф "ЕГС-4М" для реєстрації електрогастромиограми (ЕГМГ) за М.А. Собакиним (1958-1978) в модифікації В.Г. Реброва (1974, 1977), котра адекватно відображає моторну функцію шлунку. Аналіз хвиль ЕГМГ за методикою А.П. Меншикова (1979) дає можливість оцінити також евакуаторну функцію шлунка шляхом диференціації евакуаторних і перемішувючих зубців. 2. Зонд Е.Ю. Линара для інтрагастральної рН-метрії, котра характеризує кислото-секреторну і нейтралізуючу функції шлунка (Е.Ю. Линар, 1968; Ю.Я. Лея, 1976, 1987). 3. Прилад для реєстрації електрогастрограми (ЕГГ) - трансмуральної різниці потенціалів шлунка, котра характеризує в основному електричну активність його залоз і частково - гладеньких м'язів (В.Ю. Чаговец, 1928; А.И. Венчиков, 1954; И.А. Алешин і соавторы, 1983; R. Durbin, 1967).

Стан ГЕПЕС оцінювали за вмістом гастрину і інсуліну в сироватці та глюкагону і соматостатину в плазмі крові, проби котрої періодично забирали через катетер, вставлений в базальну вену лівої передньої лапи. Вміст гормонів визначали радіоімунним методом, використовуючи відповідні комерційні набори ("Sorin", Франція; Інституту біологічної хімії, Беларусь; "Serono Diagnostics", Німеччина; "DRG", США). До аналізу проби зберігалися в замороженому вигляді.

Перелічені показники реєстрували у інтактних собак. На фістувальних собаках досліджували секрецію, стимульовану гістаміном чи пентагастрином, котрі впорскували підшкірно відповідно в дозі 50 мкг/кг і 6 мкг/кг. Застосована класична методика.

Основним тест-об'єктом була нативна вода "Нафтуся", одержувана безпосередньо із свердловин 21-Н та 1-НО Трускавецького родовища. Поряд з нею, застосовували ряд модельних водно-сольових розчинів і термічно денатуровану "Нафтусю" згідно з розробленим в лабораторії методологічним

підходом (М.С. Яременко и соавторы, 1985, 1989; С.В. Івасівка, 1994; И.Л. Попович, 1987).

Статистична обробка цифрового матеріалу проведена з допомогою персонального комп'ютера з використанням прикладних програм Costat та Super Calc. Вірогідність реактивних змін і відмінностей між групами оцінювали за критерієм t Student і непараметричними критеріями: знаків, парному T Wilcoxon і U Wilcoxon-Mann-Witney.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 1. Синхронна реєстрація параметрів функціонального стану шлунку

#### в ході його періодичної діяльності

В базальних умовах у собак реєстрували міжтравну періодичну діяльність шлунку, точніше її біоелектричний корелят - мігруючий моторний міоелектричний комплекс (J. Szurszewski, 1969) тривалістю  $103 \pm 3,5$  хв. Виділялися три класичні фази МММК: I - фаза спокою, під час котрої реєструвалися хвилі ЕГМГ амплітудою 0,025-0,15 мВ; тривалість її -  $53 \pm 2,3$  хв або  $51,7 \pm 0,8$  % циклу. II - фаза нерегулярних скорочень, для котрої характерна поява окремих високоамплітудних хвиль (0,20-0,75 мВ) на фоні низькоамплітудних; її тривалість -  $24 \pm 0,8$  хв або  $23,8 \pm 1,0$  % циклу. III - фаза регулярних сильних скорочень (роботи) або ритмічна, під час котрої реєструються регулярні хвилі амплітудою 0,5-1,6 мВ; тривалість фази -  $25 \pm 0,9$  хв або  $24,5 \pm 0,9$  % циклу.

Динаміка інших параметрів, прив'язаних до відрізків циклу МММК, відображена на таблиці 1.

Виявилось, що поряд з амплітудою хвиль ЕГМГ істотним коливанням підлегли також рівень гастрину сироватки і значно меншим - трансмуральна різниця потенціалів та рН фундальної слизової. Орієнтуючись на рівень гастрину, ми вибрали для моменту введення тест-рідин третю чверть фази I і другу половину фази III, коли він однаковий, щоби рандомізувати умови досліду за цим параметром.

Таблиця 1

Динаміка параметрів функціонального стану шлунку протягом циклу МММК

N	Показник	Відрізок циклу							
		Фаза I				Фаза II		Фаза III	
		1	2	3	4	5	6	7	8
1.	Амплітуда хвиль ЕГМГ, мВ	0,05	0,05	0,07	0,08	0,11	0,24	0,48	0,74
		0,02	0,02	0,03	0,03	0,04	0,08	0,12	0,19

N	Показник	Відрізок циклу							
		Фаза I				Фаза II		Фаза III	
		1	2	3	4	5	6	7	8
2.	Трансмуральна різниця потенціалів, мВ	-80 3	-82 2	-81 3	-83 4	-81 4	-84 3	-77 2	-70 3
3.	Величина рН слизової дна	7,2 0,3	7,1 0,3	7,4 0,2	7,0 0,3	6,4 1,1	5,5 1,0	7,6 0,4	7,3 0,4
4.	Рівень гастрину сироватки, пг/мл	35 5	25 5	48 6	100 6	111 7	78 7	67 6	48 6

П р и м і т к а: тривалість відрізків - 12,5 % від загальної циклу; в кожній графі перший рядок - М, другий - м.

## 2. Динаміка функціонального стану шлунку за умови введення великої дози води "Нафтуса"

На даному етапі дослідження використовувалася вода св. 21-Н, підігріта в мікробойлері до 25 градусів за Цельсієм, в дозі 15 мл/кг, котра застосовується в експериментах на щурах і собаках (Б.Е. Есипенко, 1981; М.С. Яременко і соавторы, 1989) і запозичена із класичних робіт по бальнеології і гастроентерології. Експеримент поставлений на 7 собаках на ІПАУЛ. Виявлена чітка залежність характеру моторно-евакуаторної і кислото-секреторної реакції шлунка на "Нафтусю" від фази його періодичної діяльності, під час котрої здійснюється введення води. Так, після введення під час фази III початковий рівень гастрину ( $49 \pm 5$  пг/мл) закономірно не змінюється протягом 90 хв спостереження, коливаючись в межах  $58 \pm 6$  —  $34 \pm 6$  пг/мл. При цьому рН шлункового вмісту знижується з  $7,2 \pm 0,1$  лише до  $6,3 \pm 1,0$  на 30-й хвилині, що свідчить про практичну відсутність кислотної секреторної відповіді, а евакуація його проходить в'яло: половина введеної дози покидає шлунок через 10 хв, 2/3 - через 19 хв. Навпаки, вже через 2-3 хв після введення "Нафтусі" під час фази I рівень гастрину сироватки зростає з  $48 \pm 5$  пг/мл до  $100 \pm 16$  пг/мл, тобто на 108 % ( $p < 0,05$ ), з наступним швидким спадом до початкового. Це супроводжується швидкою евакуацією води: половина дози - через 3 хв, 2/3 - через 7 хв і зниженням рН вмісту після 11-16-хвилинного латентного періоду з  $7,1 \pm 0,1$  до  $1,0 \pm 0,1$  -  $1,6 \pm 0,1$ , що свідчить про значну активацію моторики і секреції кислоти. Аналіз ЕГМГ показує, що при цьому в більшій мірі зростає амплітуда, частота і їх добуток, позначений як інтегральна електрична активність, саме евакуаторних хвиль. Пожвавлення біоелектричної активності найбільше виражене протягом перших 10 хв, що співпадає з максимальною швидкістю евакуації. Найбільша кореляція швидкості евакуації виявлена відносно інтегральної електричної активності евакуаторних хвиль ( $r = 0,95$ ;  $p < 0,01$ ), тоді як відносно інших параметрів ЕГМГ вона слабка чи відсутня.

З метою виявлення специфічності ефектів нативної "Нафтусі" ми порівнювали їх з такими розчину, моделюючого її макроіонний склад (штуч-

ного сольового аналога "Нафтусі" - ШСАН), 0,01 М розчину NaCl, моделюючого гіпотонічність води як один з діючих чинників, а також ізотонічного 0,15 М розчину NaCl, позбавленого осмотичного та хімічного факторів подразнення, моделюючого механічну (розтягуючу) дію води (И.Л. Попович, 1987; М.С. Яременко и соавторы, 1989).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика кислотосекреторних ефектів тест-рідин при введенні їх під час фази і періодичної діяльності шлунку собаки

Час хв.	"Нафтуса" (10)		ШСАН (4)		0,01 М NaCl (12)		0,15 М NaCl (5)	
	pH	Qн мМ	pH	Qн мМ	pH	Qн мМ	pH	Qн мМ
0	6,5+ 0,2	0	6,9+ 0,2	0	6,8+ 0,1	0	6,5+ 0,1	0
30	2,0+ 0,20	2,70+ 0,60	1,88+ 0,19	2,1+ 0,61	1,95+ 0,11	2,73+ 0,32	2,24+ 0,22	2,41+ 0,37
45	2,7+ 0,1	0,91+ 0,26	2,90+ 0,3	1,11+ 0,32	2,6+ 0,1	1,18+ 0,20	3,0+ 0,2	0,57+ 0,22
60	3,3+ 0,4	0,76+ 0,31	4,0+ 1,4	0,42+ 0,41	3,2+ 0,2	0,85+ 0,22	3,8+ 0,5	0,48+ 0,21
90	5,9+ 0,2	0	6,6+ 0,1	0	5,0+ 0,7	0,31+ 0,15	5,3+ 0,7	0,27+ 0,26

Примітка: показники, вірогідно відмінні від еталонної групи, позначені\*.

Як видно з табл. 2, при введенні під час фази I всі модельні тест-рідини чинять кислотостимулюючі ефекти, практично аналогічні з дією нативної "Нафтусі". З другого боку, при введенні тест-рідин під час фази III всі вони виявилися однаково неефективними в плані стимуляції кислотоутворення. Отже, виявлена кислотостимулююча дія нативної "Нафтусі" зумовлена механічним чинником (розтягненням шлунку об'ємом води), тобто є неспецифічною.

В наступних серіях механічний фактор в дії "Нафтусі" був усунений шляхом заміни швидкого вливання її в шлунок на зрошення нею слизової дна без переходу води в дванадцятипалу кишку. Виявилось, що в процесі 10-хвилинного зрошення 250-ма мілілітрами як нативної "Нафтусі", так і 0,01 М і 0,15 М NaCl, а також "Нафтусею", попередньо прогрітою при 80 градусах протягом 1 год і охолодженою до 25 градусів, pH перфузату практично не змінюється, залишаючись на рівні  $6,6 \pm 0,1$  -  $7,1 \pm 0,1$ .

Більше того, показано, що зрошення фундальної слизової нативною "Нафтусею" не тільки не активує її залоз, а й зменшує їх кислотну відповідь

на наступне введення цієї ж води. Разом з тим, термічно денатурована "Нафтуся" не здатна загальмовувати секреторну відповідь на подразник (табл. 3).

При цьому виявлено наступне. Після перфузії ізотонічним розчином NaCl рівень гастрину складав  $44 \pm 5$  пг/мл, тоді як після аналогічної процедури з нативною "Нафтусею" -  $28 \pm 6$  пг/мл ( $U = 34, p < 0,05$ ). В іншій серії через 30 хв після інтрагастрального введення нативної води, котрому передувало зрошення дна нею ж, вивільнення гастрину не наступало ( $52 \pm 6$  пг/мл), тоді як за умови попереднього зрошення 0,15 М NaCl воно мало місце ( $63 \pm 5$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). В третій серії показано, що перфузія дна денатурованою "Нафтусею" не знижує базального рівня гастрину ( $42 \pm 9$  пг/мл) і не протидіє підйому його у відповідь на послідовне її інтрагастральне введення на  $15 \pm 6$  пг/мл ( $p < 0,05$  за критерієм знаків).

Отримані дані свідчать, попри інше, про здатність нативної "Нафтусі" чинити кислотоінгібіторну дію, причому зі сторони слизової шлунку, котра маскується кислотостимулюючою дією механічного

Таблиця 3

Вплив попереднього зрошення слизової дна шлунку на кислотосекторний ефект наступного навантаження водою

N	Зрошення	Навантаження	n	Початок		Через 30 хв		Через 60 хв		Через 90 хв	
				pH	Qн	pH	Qн	pH	Qн	pH	Qн
1.	0,15M NaCl	Нафтуся-25	10	7,1 0,1	0	2,00 0,20	2,7 0,60	3,30 0,4	0,76 0,36	5,9 0,2	0
2.	Нафтуся-25	Нафтуся-25	9	7,1 0,1	0	2,80 0,21	1,26 0,47	2,94 0,27	1,00 0,36	4,1 0,3	0,04 0,01
3.	Нафтуся-80	Нафтуся-80	8	7,1 0,1	0	2,01 0,12	4,32 0,99	2,19 0,05	2,25 0,27	- -	- -
				p1-2	<0,05	нв	нв	нв	<0,01	<0,01	
				p1-3	нв	нв	<0,05	<0,01	-	-	
				p2-3	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01	-	-	

фактора. Щоби чіткіше виявити гальмівну дію, слід було усунути останній, зменшивши об'єм (дозу) води.

### 3. Динаміка функціонального стану шлунка за умови введення малої дози води "Нафтуся"

Експерименти ставили на 16 собаках на установці "Гастрокомбайн", використовуючи воду "Нафтуся" св. 1-НО, підігріту до 38 градусів, в дозі

3 мл/кг, прийнятій в клінічній бальнеології (И.С. Смиян, 1973, 1985). Введення здійснювали під час третьої чверті фази I та першої половини фази III МММК.

При введенні нативної "Нафтусі" в шлунок на фоні відносного спокою його моторики вже через кілька хвилин остання активується, відображенням чого є зростання амплітуди хвиль електрогастроіограми. Максимум активзації спостерігається між 10-15-ю хвилинами, після чого амплітуда хвиль спадає до початкового рівня. Потім наступає друга фаза активзації моторики, менш виражена, але триваліша. Штучний сольовий аналог "Нафтусі" теж підвищує біоелектричну активність м'язів шлунку, але в меншій мірі і лише протягом короткого часу. З другого боку, денатурована "Нафтуса", позбавлена деяких органічних речовин, підвищує амплітуду хвиль електрогастроіограми в більшій мірі, ніж нативна вода. При цьому також не наступає різкого післяпикового спаду активності моторики.

Введення нативної "Нафтусі" на фоні регулярних скорочень шлунку обриває їх на період 15-20 хв., після чого амплітуда хвиль електрогастроіограми поступово підвищується.

Динаміку трансмуральної різниці потенціалів реєстрували за умов введення тест-рідин під час фази I.

При синхронній реєстрації ЕГГ виявлено, що зразу після введення нативної води "Нафтуса" різниця потенціалів знижується в середньому на 15 мВ, надалі це зниження продовжується, досягаючи мінімальних значень (на 24-30 мВ) на 25-35-й хв, після чого різниця потенціалів поступово підвищується, залишаючись все ж зниженою до кінця годинного спостереження.

ШСАН практично відтворює зміни електрогастрограми, зумовлені нативною водою, дещо поступаючись останній протягом перших 20 хв реакції і переважаючи - протягом наступних 40 хв. В той же час термічно денатурована вода "Нафтуса" чинить значно вираженішу дію на трансмуральну різницю потенціалів, особливо протягом перших 15 хв після введення, при цьому в окремих випадках наступає навіть її реверсія.

Звертає на себе увагу збільшення амплітуди спонтанних (ритмічних) коливань різниці потенціалів, котрі, як відомо, відображують активність моторики шлунку (И.А. Алешин і соавтори, 1983) на фоні її надповільних змін, відображуючих секреторну активність. Дослідженню останньої присвячений наступний розділ.

При введенні нативної "Нафтусі" під час фази I величина інтрагастрального рН практично не відхиляється від початкової ( $7,5 \pm 0,1$ ), коливаючись в межах 7,2-7,8 протягом 60 хв спостереження. Після введення 0,15 М NaCl рН знижується з  $7,5 \pm 0,2$  лише до  $6,6 \pm 0,3$  на 45-й хвилині. ШСАН викликає за даних умов істотніше зниження рН, досягаючи піку -  $3,6 \pm 0,4$  - на 30-й хвилині. Аналогічно діє і 0,01 М NaCl (рН  $3,4 \pm 0,5$ ). В той же час денатурована "Нафтуса" відчутно активує кислотоутворення, про що свідчить зниження рН з  $7,1 \pm 0,1$  до  $1,31 \pm 0,17$  на 30-й хвилині.

Якщо ж ввести нативну "Нафтусю" під час фази III, то можна зареєструвати незначне, але вірогідне залужнення фундальної слизової, тобто підвищення рН з  $7,5 \pm 0,1$  до  $8,2 - 8,3$  протягом 30 хв. Потім рН поступово знижується до  $8,1 - 7,7$ , так що тривалість періоду залужнення складає 55-60 хв. Це свідчить про активацію секреції бікарбонатів і /або гальмування мінімального базального кислотоутворення (И. Л. Попович, 1987). Денатурована "Нафтуса" за даних умов зберігає свою кислотостимулюючу дію, хоч і значно редуковану: зниження рН досягає лише  $5,3 \pm 0,5$  на 25-й хвилині, в той час як модельні тест-розчини її цілком втрачають (рН коливається на рівні 6,8 - 7,0). Природно, що ізотонічний розчин NaCl теж неактивний.

Сказане цілком стосується і інших простих тест-розчинів, що містять ту чи іншу комбінацію макроіонів "Нафтусі" у відповідній концентрації: 5-10мМ бікарбонатів і хлоридів і 1 мкМ сульфатів кальцію, магнію і натрію, а також дистильованої води, а саме: при введенні під час фази III вони істотно не впливають на пристінковий рН, тоді, як введення під час фази I викликає кислотну відповідь.

Дослідження динаміки рівня гормонів ГЕПЕС в крові показало, що нативна "Нафтуса", введена під час фази I, стимулює вивільнення як гастрину, так і гастронів. Так, вже через 2-4 хв. після введення концентрація гастрину підвищується з  $42 \pm 5$  пг/мл до  $85 \pm 11$  пг/мл, на 4-8-й хвилинах спадає до початкового рівня -  $44 \pm 6$  пг/мл, після чого піднімається друга хвиля гастринемії висотою  $102 \pm 13$  пг/мл, котра зберігається до кінця годинного спостереження. Одночасно підвищується вміст в крові інсуліну - індикатора гастронів (Б.Г. Кузнецов и соавторы, 1984, 1986; Л.С. Василевская, 1986) - на 47-62 %, а також конкретних гастронів: глюкагону - з  $431 \pm 20$  пг/мл до  $522 \pm 19$  пг/мл або на 21 % на 10-й хвилині (пік реакції), соматостатину - з  $26-26,5$  пг/мл до  $35-42,5$  пг/мл на 2-4-й хвилині. Соматостатин-гастриновий індекс зростає при цьому з  $0,23-0,47$  до  $0,33-0,71$ , що свідчить про переваження гастронової реакції над гастриноюю і пояснює відсутність активації кислотоутворення чи його гальмування при незначній активації моторики.

Денатурована "Нафтуса" стимулює вивільнення лише гастрину в такій же мірі, як і нативна, не впливаючи при цьому на рівень глюкагону (92-101 % від базального) і знижуючи соматостатиново-гастриновий індекс.

Виявлені гормональні реакції дозволяють пояснити результати останньої серії дослідів на фісуральних собаках, в котрих методом подвійного тесту вивчали вплив нативної "Нафтусі" на стимульовану секрецію шлунка. Показано, що інтрагастральне введення її за 10 хв. до ін'єкції гістаміну зменшує годинне напруження секреції на  $40 \pm 8$  %, дебіт кислоти - на  $46 \pm 8$  %, дебіт пепсину - на  $70 \pm 5$  %. При цьому не виявлено кореляції між швидкістю евакуації води і глибиною її гальмівної дії, що непрямо свідчить про її запуск, попри інше, і зі сторони слизової шлунка. Інтрадуоденальне вливання теж зменшувало параметри гістамінової секреції приблизно в тій же мірі. В той же час "Нафтуса" триденного зберігання з доступом повітря збільшувала секрецію на 4 %, кислотоутворення - на 12 %, і це за умов максимального гістамінового тесту.

Параметри пентагастринової секреції під впливом нативної "Нафтусі" зменшувалися так: годинне напруження - на  $23 \pm 8$  %, дебіт кислоти - на  $47 \pm 7$  %, дебіт песину - на  $26 \pm 4$  %.

## ВИСНОВКИ

1. В процесі періодичної діяльності шлунку циклічним змінам підлягають не лише показники біоелектричної активності його м'язів, а й трансмуральна різниця потенціалів, пристінковий рН, рівень сироваткового гастрину.

2. Визначальний вплив на характер функціональної відповіді шлунку на введення води має фаза його періодичної діяльності, під час котрої воно здійснюється.

3. Нативна вода "Нафтуса", застосована у великій дозі (15 мл/кг), прийнятій в експериментальній бальнеології, і введена в шлунок собаки під час фази I його періодичної діяльності, стимулює вивільнення в кров гастрину, що супроводжується активацією моторно-евакуаторної та кислотно-секреторної функцій. При введенні води під час фази III моторика шлунку на короткий час гальмується, евакуація проходить повільно, гастриновий та кислотно-секреторний апарати активуються лише в незначній мірі.

4. Аналогічну дію на кислотоутворення чинять водно-сольові розчини, моделюючи макроіонний склад "Нафтусі", чи її гіпотонічність (0,01 М NaCl), а також ізотонічний (0,15 М) розчин NaCl, що свідчить про зумовленість кислотостимулюючого ефекту механічним чинником (розтягненням шлунку об'ємом води), тобто його неспецифічний характер.

5. Застосування нативної води "Нафтуса" в малій дозі (3 мл/кг), прийнятій в клінічній бальнеології, викликає при введенні під час фази I вивільнення в кров як гастрину, так і гастринів - інсуліну, глюкагону та соматостатину, що супроводжується активацією моторики шлунку без зміни інтрагастрального рН. При введенні під час фази III регулярні скорочення шлунку короткочасно гальмуються, високий рівень сироваткового гастрину знижується, а інтрагастральний рН підвищується.

6. Вода "Нафтуса", денатурована шляхом інтенсивної термічної обробки, при введенні під час фази I стимулює вивільнення лише гастрину, що супроводжується більш інтенсивною активацією моторики і значним зниженням інтрагастрального рН. При введенні такої води під час фази III зниження високого рівня гастрину виражене менше, кислотосекторна реакція має місце, але виражена значно слабше. Під час фази I штучний сольовий аналог "Нафтусі" активує вивільнення гастрину в незначній мірі, що поєднується із слабкою кислотною відповіддю і незначною активацією моторики. Модельні водно-сольові розчини і дистильована вода, введені під час фази I, викликають незначне зниження рН, а під час фази III зовсім неактивні. Це свідчить про наявність специфічної дії нативної "Нафтусі" на шлунок і інверсію цієї дії внаслідок денатурації води.

7. Попереднє введення нативної "Нафтусі" відчутно гальмує секрецію, стимульовану гістаміном або пентагастрином, тоді як денатурована вода чинить протилежну дію. Гальмівна дія запускається зі сторони як шлунка, так і 12-палої кишки.

## Практичні рекомендації

1. При дослідженні фізіологічної дії води "Нафтуса" слід обов'язково враховувати фазу періодичної діяльності, під час котрої здійснюється її введення, а також величину дози.

2. Води типу "Нафтуса" як такі, що містять в своєму складі лабільні компоненти, слід досліджувати в найближчий час після забору.

## **Впровадження результатів дослідження в практику**

Одержані результати впроваджені шляхом публікації в науковій пресі. Висновки і рекомендації, що впливають з роботи, використані в лабораторії при плануванні та проведенні досліджень змін фізіологічної активності лікувальних вод типу "Нафтуса" трускавецького родовища, зумовлених антропогенними чинниками, а також вод нововідкритих родовищ та свердловин (Помірки, Липки, Гута). Окремі матеріали включені в курс лекцій по бальнеології для курсантів кафедри реабілітації ФУЛІП ЛДМУ.

## **Матеріали дисертації відображені в наступних роботах:**

1. Тимочко О.Б., Попович І.Л., Бутусова І.А. Перченко В.П. Дослідження зв'язків між деякими функціями шлунка після прийому води "Нафтуса" // Експериментальна та клінічна фізіологія. - 36. наук. праць до 100-річчя каф.фізіології (10-14 жовтня 1995). - Львів, 1995. - С.318-319.

2. Попович І.Л., Тимочко О.Б. Модифікація методики аналізу електрогастроїнограми і застосування її для оцінки моторно-евакуаторної функції шлунку при навантаженні водою // Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах. - Доп. наук. - практ. конф., присв. 55-річчю Трускавецького військового санаторію. - Трускавець, 1996. - С. 61-63.

3. Тимочко О.Б., Панасюк С.М. До питання про роль стимуляції моторики шлунку в генезі больового синдрому після прийому води "Нафтуса" // Медична реабілітація потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи. - Тези допов.наук.-практ. конф. - Трускавець, 1996. - С.64.

4. Панасюк С.М., Тимочко О.Б., Попович І.Л., Перченко В.П. Вплив лікувальної води "Нафтуса" на біоелектричну активність шлунку у собак // Вісник проблем медичної реабілітації і фізіотерапії. - 1996.- N 2-3, вип. 2. - С.82-84.

5. Тимочко О.Б., Попович І.Л., Бутусова І.А., Лахін П.В., Губкін В.А. Вплив лікувальної води "Нафтуса" на гістамінову та пентагастрінову секрецію у собак // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. - Том XVII. Львів, 1996.- С. 311-317.

6. Попович І.Л., Тимочко О.Б. Вплив водно-сольових розчинів низької концентрації на позатравну секрецію кислоти у собак // Там же. - С. 318-321.

7. Флюнт І.С., Тимочко О.Б., Лахін П.В., Попович І.Л., Бутусова І.А. Роль фази періодичної діяльності шлунку в його реакції на лікувальну воду "Нафтуса" // Медична реабіл., курорт., фізіотер. - 1997. - N1. - С. 31-37.

## **РЕЗЮМЕ**

Тимочко О.Б. Динамика моторно-евакуаторной и секреторной функций желудка и содержания в крови регуляторных полипептидов после употребления воды "Нафтуса" (экспериментальное исследование).

Диссертация (рукопись) на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03. - нормальная физиология. Львовский государственный медицинский университет, Львов, 1997.

В хроническом эксперименте на здоровых собаках, используя методы электрогастромиографии, электрогастрографии, интрагастральной рН-метрии, перфузионно-аспирационный, фистульный и радиоиммунного анализа, исследовано влияние однократного употребления воды "Нафтуса" на моторно-эвакуаторную и секреторную функции желудка и их взаимосвязь, опосредованную регуляторными полипептидами, при внепищеварительной периодической деятельности и стимуляции гистамином и пентагастрином. Установлено, что нативная "Нафтуса", введенная в дозе 3 мл/кг во время фазы покоя, стимулирует высвобождение в кровь гастрина и гастронов (инсулина, соматостатина, глюкагона), что сопровождается умеренной активацией моторики и снижением трансмуральной разницы потенциалов (РП) без инициации кислотообразования. "Нафтуса", подвергнутая интенсивной термической обработке, обладает лишь гастрининкреторным эффектом, что сопровождается более выраженной активацией моторики и снижением РП, а также инициацией кислотообразования. Предварительное введение нативной "Нафтуси" в желудок или двенадцатиперстную кишку существенно угнетает секрецию, стимулируемую гистамином или пентагастрином.

Ключові слова: вода "Нафтуса", моторно-евакуаторна і секреторна функції шлунку, регуляторні поліпептиди.

Тумочко О.В. The dynamic of gastric motility, emptying and secretion and blood level of regulatory polypeptides by using of water "Naftussja" (experimental research).

Candidate of medical scientific degree work (manuscript), speciality 14.03.03. - normal physiology. L'viv State Medical University, the city of L'viv, 1997.

In the chronic experiment on healthy dogs using the methods of electrogastronomy, electrogastronomy, intragastrale pH-metry, perfusionale, aspirationale fistulare and radioimmunoassay, it is investigated the influence of intake the water "Naftussja" on motor-evacuator and a secretory function of stomach and their communication at extradigestive periodic activity and stimulation by histamine and pentagastrine. It is researched that natural "Naftussja" ising in the dose of 3 ml/kg durind complete rest stimulates releasing of gastrin and gastrones (insulin, somatostatine, glucagone) in the blood. It's accompanied by moderate activation of motility and reduction of transmural difference of potentials. "Naftussia" has only gastrinincretory effect which is accompanied be more marked acly gastrinincretory effect which is accompanied by more marked activation of motility and reduction of the difference of potentials. Preliminary usind of natural "Naftussja" in the stomach or in the duodenum inhibites the secretion stimulated by histamine and pentagastrine.

Здано до набору 6.03.96. Підписано до друку 21.03.1997 року.

Комп'ютерний набір. Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Папір друкарський.

Друк офсетний. Ум. друк. арк. 0,93.

Тираж 100. Зам. № 517.

Дрогобицька міська друкарня, Львівської обл.

293720 м. Дрогобич, вул. І. Мазепи, 7.

432163

AB 20 5388  
AB 39.578